FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 — THÈSE — N° 843

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

WALTER Claude-Renée-Laure

Née le 17 Septembre 1918 à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1947

L'Intérêt d'un Véhicule-Retard dans la Médication Opiacée

Président : Monsieur LIAN, Professeur

PARIS

Imprimerie A. SIROT, 58, rue Vieille-du-Temple

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 — THÈSE — N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

WALTER Claude-Renée-Laure

Née le 17 Septembre 1918 à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1947

L'Intérêt d'un Véhicule-Retard dans la Médication Opiacée

Président : Monsieur LIAN, Professeur

PARIS

Imprimerie A. SIROT, 58, rue Vieille-du-Temple

1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX .
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL .
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.). LAROCHE. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P.VALLÉRY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).

	MM.
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	L

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

DOGNON *(Physique médicale)*, GAILLARD *(Parasitologie)*, HALPHEN *(O.R.L.)*, JAYLE M. *(Chimie médicale)*, M^lle^ J. LÉVY *(Pharmacologie)*, OLIVIER *(Anatomie)*, DESOILLES *(Médecine légale)*

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	DELMAS.
	Nuff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE.
	M^lle^ GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie méd.	ETTORI.
	SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
	BULLIARD.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET.
Obstétrique	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
	HUGLER.
	LEGER.
Pathologie chirurgicale	MERLE d'AUBIGNÉ.
	PADOVANI.
	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.

	MM.
Pathologie expé.	MERKLEN.
Pathologie médicale . . .	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (G.).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.

	MM.
Pathologie médicale . . .	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIÉ.
Pédiatrie . . .	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie . .	BARGETON.
	PARROT.
Physique méd.	DJOURNO.
Psychiatrie . .	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie . . .	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET *(Pathologie chirurgicale)*, BRINDEAU *(Obstétrique)*
HUGUENIN *(Anatomie pathologique)*, LE LORIER *(Obstétrique)*
VAUDESCAL *(Obstétrique)*

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale . .	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MÉNEGAUX.
Clinique méd..	BARIÉTY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.

	MM.
Clinique méd..	COSTE.
	HAGUENAU.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale . . .	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique .	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

Radiologie..... M. LEDOUX-LEBARD

Secrétaire de la Faculté... MM. J. MOREL
Secrétaire-adjoint..... M. BRISSIAUD

Bibliothécaire en Chef..... Docteur A. HAHN
Blbliothécaires ..... M^lles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

A MA MÈRE,

A MON PÈRE.

L'intérêt d'un Véhicule-Retard dans la Médication Opiacée

AVANT-PROPOS

Nous voulons exprimer notre bien sincère gratitude au Docteur Giudicelli *pour l'aide apportée à la réalisation de cette thèse. Ses conseils éclairés ne nous ont jamais fait défaut, nous l'en remercions bien vivement ainsi que pour le temps si aimablement consacré à la mise au point de ce travail.*

Nos très vifs remerciements s'adressent également au Docteur Siguier *pour son aide bienveillante et les nombreuses directives qu'il nous a données avec tant d'obligeance.*

Nous remercions aussi le Docteur Olivier Monod *pour son aide précieuse et l'aimable accueil qu'il nous a toujours réservé.*

Nos exprimons notre trés profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur Lian *d'avoir bien voulu accepter d'être aujourd'hui notre juge.*

INTRODUCTION

Les propriétés analgésiques et euphoriques de l'Opium sont connues depuis fort longtemps. Le large emploi thérapeutique de l'Opium dans les syndromes aigus ou chroniques présente un grave inconvénient : l'accoutumance à la drogue. Le souci de l'injection de morphine devient pour le malade une véritable suggestion pouvant l'entrainer à la toxicomanie.

La polyvinylpyrrolidone, utilisée en solution isotonique, depuis quelques années, comme produit de remplacement du sang, a été employée, récemment, en solution hypertonique comme véhicule retard en raison de son poids moléculaire élevé et de la lenteur de sa diffusion et de son élimination.

Nous nous sommes demandé si, en associant une solution hypertonique à 20 pour cent de polyvinylpyrrolidone et une médication opiacée, il était possible de prolonger l'action de cette dernière et, en conséquence, de réduire le nombre d'injections, d'administrer de moindres doses journalières d'Opium et de diminuer ainsi les risques de toxicomanie.

Dans ce travail, nous rappelerons d'abord brièvement les principales propriétés et l'emploi thérapeutique de l'Opium et surtout de son principal alcaloïde : la *morphine*.

Nous redirons quelques actions de la polyvinylpyrrolidone et passerons en revue les produits avec lesquels elle a déjà été associée en vuede *retarder* leurs effets thérapeutiques.

Enfin, nous donnerons les observations que nous avons faites au moyen de l'association de la médication opiacée et de la solution à 20 pour cent de polyvinylpyrrolidone.

L'INTÉRÊT D'UN VÉHICULE RETARD DANS LA MÉDICATION OPIACÉE

I) ETAT NATUREL ET PROPRIÉTÉS FONDAMENTALES DE LA MORPHINE.

a) ETAT NATUREL.

Depuis l'antiquité, les propriétés somnifères et euphoriques de l'opium sont connues, alors que ses alcaloïdes ne le sont que depuis une centaine d'années seulement.

Tout exposé des principales propriétés de la morphine doit comprendre quelques notions sur l'opium dont elle est le principal alcaloïde, les autres étant la codéine et la Thébaïne, tous deux dérivés phénathréniques comme la morphine ; la Papavérine, la Narcotine et la Narcéine, dérivés isoquinoléiques.

L'Opium provient d'un pavot originaire de l'Asie mineure le papaver somniferum album. L'incision de la capsule de ce pavot fait sourdre un suc que l'on recueille le lendemain de l'incision et qui s'épaissit peu à peu ; Il forme une masse semblable à de la résine se présentant le plus souvent sous l'aspect de pains d'opium, dont on peut extraire la morphine par des techniques appropriées.

Le papaver somniferum album est cultivé en Perse, aux Indes, en Chine et dans le Moyen Orient. Sa culture et sa récolte exigent un climat très sec et une très importante main d'œuvre. Ce pavot diffère de celui de nos régions par sa capsule qui est plus allongée. La composition de l'opium qu'il fournit est variable : de 5 à 20 p. de morphine.

Il est par, conséquent, nécessaire d'ajuster le titre en morphine de l'opium destiné aux usages pharmaceutiques, qui doit, selon une convention internationale, titrer 10 pour cent de morphine. Pour ce faire, on a recours à des mélanges d'opium de différents titres, ou bien on *dilue* l'opium au moyen de poudres, comme le lactose, par exemple.

Cependant, la culture du pavot blanc n'est pas l'apanage des seuls pays d'Orient ou du Moyen Orient, des essais déjà

anciens ont permis de la réaliser en France, en Angleterre en Allemagne, en Espagne et en Italie et de préparer des opiums indigènes. Notamment, dans la région d'Amiens, des essais remontant au début du vingtième siècle ont conduit à l'obtention d'opium titrant plus de 20 pour cent de morphine.

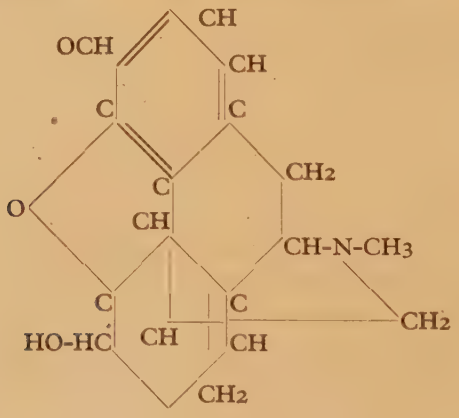
Par ailleurs, il existe aussi un pavot cultivé de façon industrielle dans notre pays et dans toute l'Europe : le papaver somniferum nigrum à capsules dehiscentes et à graines noires, qui fournit l'huile d'œillette. Ses capsules contiennent aussi de la morphine et les autres alcaloïdes de l'opium d'où l'on peut les extraire (MM. Giudicelli & Vigneron 12 bis). La PAILLE DE PAVOT, constituée par les capsules de pavot séchées et privées de leurs graines oléagineuses, est déjà employée d'ailleurs depuis de nombreuses années en Hongrie, en Pologne et en U.R.S.S. comme matière de la fabrication industrielle de la morphine.

b) PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA MORPHINE.

La morphine est un alcaloïde de saveur amère, cristallisé en prismes orthorhombiques, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les bases.

La morphine anhydre fond à 230 degrés sans altération. Elle est inodore et possède des propriétés calmantes et narcotiques.

C'est un alcaloïde à noyau phénanthrénique de formule C17 H19 N0 3.



Elle est donc formée d'un carbure tricyclique : le tétrahydrophénanthrène avec une fonction amine supportant une chaine éthylique. Elle possède, en outre, trois oxygènes, l'un alcoolique, l'autre phénolique, le troisième oxydique : et neutre.

On utilise ses sels, et en particulier, le chlorhydrate de morphine (le seul officinal en France) qui se présente sous forme d'aiguilles incolores et soyeuses. Bien que peu soluble dans l'eau, le chlorhydrate de morphine s'y dissout en quantités suffisantes pour permettre son emploi thérapeutique ; il est soluble dans une partie d'eau bouillante ou seize d'eau froide. Les solutions employées sont stables, dans certaines conditions liées essentiellement à la réaction neutre des verres utilisés comme récipient, et contiennent, pour les solutions officinales, un centigramme de morphine par centimètre cube.

En solution alcoolique, la morphine réduit un certain nombre de composés, notamment l'acide iodique.

En petite quantité, elle produit, par addition d'une solution de chlorure ferrique, une coloration bleue caractéristique et due à la fonction phénol.

Les cristaux de morphine, en présence d'acide azotique, prennent une couleur rouge orangé.

Chauffée à 140 degrés avec de l'acide chlorhydrique, elle donne l'apomorphine par perte d'une molécule d'eau.

c) PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA MORPHINE

Nous rappellerons rapidement les actions physiologiques de la morphine sur le système nerveux, le centre respiratoire, le tube digestif et la pupille ainsi que les notions concernant son absorption, sa diffusion et son éliminiation.

I°) *Action sur le système nerveux central de l'homme.*

Elle est variable suivant les doses.

Pour les doses faibles, la morphine provoque, tout d'abord une excitation psychique, qui serait dûe à une inhibition du self-control. Les actes volontaires deviennent de plus en plus difficiles, alors que tout ce qui est normalement refoulé tend à se donner libre cours, d'où exaltation de l'imagination incoordination des idées avec sensation d'euphorie, etc...

C'est avec des doses moyennes (un à deux centigrammes en injection sous-cutanée chez l'homme) qu'on obtient l'effet analgésique de la morphine, lequel résulte de ses effets dépresseurs sur les centres corticaux et la perception sensorielle. Elle supprime la sensation consciente de la douleur, dont le siège est le cortex, mais laisse intact le thalamus, origine de la manifestation objective de cette douleur. La morphine fait ainsi cesser la sensation d'angoisse qui accompagne la douleur. Cette dernière cessant, une certaine euphorie lui succède et rend possible le sommeil et le repos.

2°) *Action sur le système respiratoire.*

Pour les doses moyennes, la morphine a une action dépressive qui se traduit par la diminution de l'excitabilité du centre respiratoire. Elle est donc un antidyspnéique remarquable ainsi qu'un sédatif du centre de la toux.

Avec des doses très élevées, on arrive à obtenir une inhibition complète des centres respiratoires pouvant aboutir à la mort par asphyxie.

3°) *Action sur le tube digestif.*

La morphine agit sur l'estomac en provoquant une contracture du sphincter pylorique.

Mais elle est surtout un puissant inhibiteur intestinal et engendre une constipation qui est due non seulement à la diminution du tonus de la musculature intestinale et à celle du péristaltisme, au retard de l'évacuation stomacale et au ralentissement du transit intestinal, mais encore à l'inhibition des secrétions digestives (ceci surtout pour des doses un peu fortes). Elle provoque en outre et avec une intensité variable selon les sujets, des nausées ou des vomissements relevant, comme la contracture pylorique, d'une excitation vagale initiale.

4°) *Action sur la pupille.*

Chez l'homme, la morphine provoque du myosis d'origine centrale.

5°) Elle a une *action* dépressive sur *le centre thermorégulateur.*

6°) *Action sur la circulation.*

Son action est insignifiante : elle provoque une très légère

vaso-dilatation. Elle augmente, par décharge adrénalinique, le taux de la glycémie.

7°) *Elle diminue toutes les secrétions*, ce qui doit inciter à quelque prudence lorsqu'on doit l'employer chez les porteurs de maladies rénales.

ABSORPTION - DIFFUSION - ÉLIMINATION

Comment la morphine est-elle absorbée, répartie et éliminée ? Et tout d'abord, par quelles voies pénètre-t'elle dans l'organisme ?

Introduite par les voies buccale ou rectale, les effets de la morphine se manifestent en cinq à dix minutes.

Beaucoup plus rapide encore est la pénétration par voie sous-cutanée (la voie intraveineuse étant moins fréquemment utilisée mais encore plus rapide que la voix sous-cutanée). La morphine étant volatile peut, comme cela s'observe chez les fumeurs d'opium, pénétrer dans l'organisme par les voies respiratoires, il s'agit là d'un processus très lent.

Une fois dans le sang, la morphine se fixe sur certains organes de façon élective : foie, reins, tube digestif et très faiblement sur le cerveau. Elle passe dans le placenta et par conséquent, peut être transmise de la mère au fœtus.

Son élimination se fait soit sous forme de conjugaison glycuronique, soit à l'état de morphine. Les voies d'élimination sont : surtout l'intestin, puis la bile, les urines et la salive en quantité moins importante.

d) EMPLOI THERAPEUTIQUE DE LA MORPHINE INTOXICATION PAR LA MORPHINE.

Les nombreuses actions physiologiques de la morphine permettent son large emploi en thérapeutique. Il en est de même des extraits d'Opium qui possèdent, à quelques nuances près,toutes les propriétés de la morphine.

Dans les cas aigus : son action analgésique et sédative est utilisée dans les lithiases biliaires, coliques néphrétiques et tous les syndromes douloureux très violents. Son action eupnéique est employée dans les hémoptysies où elle entraine, en outre, la diminution de l'angoisse. On l'emploie également dans les œdèmes aigus du poumon, dans les états

d'oppression des asthmatiqes, des tuberculeux, et dans l'angine de poitrine, etc...

Dans les cas chroniques : la morphine sert au traitement des algies parfois très vives, persistantes et sans rémission, dont le type est la douleur du cancéreux : néoplasmes, de la face, cancers viscéraux (utérus, foie, estomac.....) etc...

En chirurgie, la morphine est aussi très utilisée comme anesthésique de base.

La morphine est employée sous les formes les plus diverses ; nous ne parlerons ici que de son emploi sous forme de chlorhydrate. La solution officinale de chlorhydrate de morphine doit être telle qu'un centimètre cube représente un centigramme de morphine. Elle s'administre, en général, par injections hypodermiques, bien qu'on puisse également pratiquer des injections intraveineuses à doses évidemment moindres que par voie sous cutanée.

La dose usuelle pour un adulte, de la solution officinale, est de un centigramme par jour, la dose maxima étant de deux centigrammes en une fois et de huit centigrammes en vingt quatre heures.

La morphine et les extraits opiacés appartiennent au tableau B et sont soumis à la règle des sept jours.

La durée de l'effet de la morphine est variable d'un individu à l'autre et dépend surtout de l'état d'accoutumance éventuellemnt acquis à la suite d'un emploi prolongé. On admet, en général, que chez un sujet neuf, la durée d'action est d'environ 5 à 6 heures.

En raison de la toxicité de la morphine, nous rappellerons brièvement les caractères de l'intoxication aigue et de l'intoxication chronique.

L'intoxication aigue peut apparaître avec des doses de quelques centigrammes (parfois avec quatre ou cinq centigrammes) et se manifeste par de l'euphorie ou de la lassitude ; puis, si les doses sont plus fortes, on note de la somnolence et un sommeil de plus en plus profond avec myosis, diminution et même arrêt des mouvements respiratoires, mydriase et coma.

L'intoxication chronique n'existe que chez des sujets accoutumés à la morphine. Elle se caractérise par l'obligation d'augmenter progressivement la dose nécessaire pour obtenir

la sédation de la douleur. Cette accoutumance n'est d'ailleurs pas spéciale à la morphine : on l'observe avec d'autres poisons, en particulier avec ceux ayant une action excitante. L'individu accoutumé supporte des doses de plus en plus élevées, pouvant atteindre dix à quinze fois les doses mortelles, et, de plus, ressent un besoin impérieux du toxique qui l'asservit à la drogue.

L'aboutissement de cette intoxication chronique est la toxicomanie.

Il est vrai, cependant, que cette accoutumance varie d'un sujet à l'autre et qu'il existe très souvent des prédispositions par défaut de caractère. Chez les accoutumés, il y a persistance des effets de la morphine, mais de façon atténuée. Plus tard, apparaissent certains signes particuliers de cette toxicomanie : diminution de l'euphorie, ralentissement de la respiration, constipation, amaigrissement, lenteur du pouls, myosis. Le traitement de cette toxicomanie doit être prudent car il entraine d'autres troubles liés à l'abstinence : dyspnée angoisse, agitation, accélération du cœur nécessitant de longues cures de désintoxication qui ne sont pas toujours sans rechute.

Quel est le mécanisme de cette accoutumance ? A ce propos, plusieurs théories s'affrontent : pour les uns, il y aurait diminution de la quantité de morphine parvenant aux centres sans modification de la réactivité de ces centres ; pour d'autres, il y aurait diminution de la réactivité des centres soit par modifications fonctionnelles, soit par modifications physico-chimiques.

Quelle que soit la théorie admise, il est un fait indéniable le sujet s'habitue très rapidement à la morphine et par conséquent, il va être nécessaire de lui faire des injections de plus en plus fréquentes, donc de lui administrer des doses de plus en plus élevées du toxique.

II) LA POLYVINYLPYRROLIDONE

a) GÉNÉRALITÉS

Un grand nombre d'affections médicales, chirurgicales ou obstétricales exigent des transfusions sanguines, mais les besoins en sang étant supérieurs aux ressources, certains auteurs sont recherché un produit de remplacement du sang.

On sait qu'une grosse hémorragie se traduit par une anoxémie, due à la diminution de l'hémoglobine sur laquelle se fixe l'oxygène. Peu à peu la respiration se ralentit, s'arrête, puis c'est la syncope. Il est évident que le meilleur traitement de l'hémorragie est la transfusion sanguine, mais celle-ci est loin d'être toujours possible, on a recours alors à divers moyens:

a) les sérums artificiels, sérum physiologique, sérum salé, sérum glucosé, sérum salé contenant de la gomme, sérum de Locke et Ringer;
b) le sang conservé partiel ou total ;
c) le plasma désséché qu'on régénère, au moment de l'emploi, par de l'eau stérile.

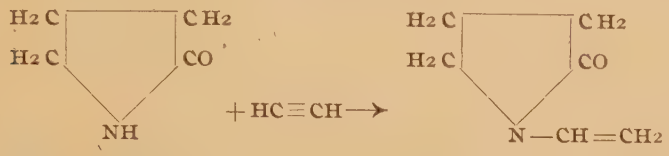
Récemment, des auteurs comme Stierlen (34) et Jorns (16) et en France, Loubatières (21) ont préconisé l'emploi de solution d'alcools polyvinyliques pour remplacer les sérums artificiels. Ce sont des corps de formule générale $(CH\ 2\ CHOH)^n$ à poids moléculaire élevé, solubles dans l'eau avec laquelle ils forment des pseudo-solutions. Pour une concentration donnée, on peut obtenir une solution isovisqueuse au plasma sanguin. C'est cette solution qu'on a tout d'abord employée en transfusion. Mais on observa quelques anémies secondaires, et des phénomènes de sclérose par suite d'injections intraveineuses, on rechercha alors d'autres produits de polymérisation de ces alcools polyvinyliques et il s'est révélé que l'un de ces produits peut être utilisé sans inconvénient, c'est la polyvinylpyrrolidone.

Nous verrons plus loin l'emploi de cette dernière comme succédané du sang. Nous allons tout d'abord rappeler quelques unes de ses propriétés physiques et physiologiques.

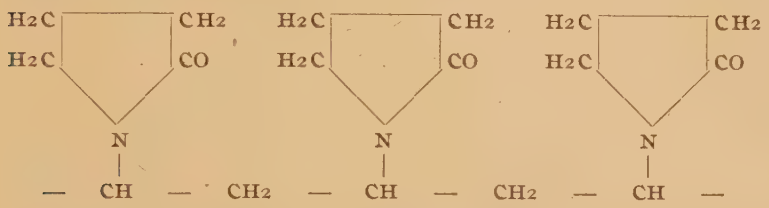
b) SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE.

La polyvinylpyrrolidone est un produit de synthèse, provenant de la polymérisation de la vinylpyrrolidone. Ce

dernier corps est obtenu par condensation de la pyrrolidone et de l'acétylène. Sa formule est la suivante :



La polymérisation de ce corps donne un produit jaunâtre, stable, dont la formule est :



C'est la polyvinylpyrrolidone, dont le poids moléculaire est environ 25.000.

Bennhold et Schubert (1) ont fait sur le Kollidon (nom allemand de la polyvinylpyrrolidone) des essais de cataphorèse et ont observé qu'il se dirige vers l'anode. C'est donc une substance ionisée, dont les propriétés polaires sont dues au groupement CO de la pyrrolidone.

Sa diffusion a été étudiée par M^lle Murat (23). Pour ce faire, on utilise un ultra-filtre constitué d'une membrane de collodion acétique adhérente à une bougie de Chamberland et on opère dans le vide. Le temps de diffusion est une heure ; on dose à ce moment la polyvinylpyrrolidone à l'intérieur et à l'extérieur. Les résultats obtenus montrent une diffusion lente, et d'autant moins rapide que la concentration est plus élevée. Il s'est révélé nécessaire que cette dernière soit faible pour qu'on retrouve de chaque côté de l'ultrafiltre la même concentration.

La polyvinylpyrrolidone est soluble dans l'eau en formant des solutions neutres plus ou moins visqueuses. On l'utilise sous formes de solutions salines :

— l'une à 3,5 p. 100 isotonique et isovisqueuse

— l'autre à 20 p. 100 hypertonique. Cette solution a

les mêmes caractères cryoscopiques que le sérum glucosé hypertonique.

C'est une substance qui n'est pas d'origine animale et qui cependant réagit comme la sérum-albumine. Bien que sa molécule soit pelotonnée comme celle des albumines, ce n'est pas une substance albuminoïde.

Bennhold et Schubert (1) ont démontré que le *Kollidon* entre en combinaison avec bon nombre de molécules de la même façon que le sérum albumine. Toujours d'après ces auteurs, le *Kollidon* est capable de véhiculer certains produits se fixant aussi bien sur les albumines sériques que sur les globulines. De plus, il est à remarquer que certains corps libres dans le sérum se fixent au *Kollidon*, par exemple : l'urée, la vitamine B1, la vitamine C, ainsi que certains colorants comme le rouge congo, la biliburine et la quinacrine.

La *polyvinylpyrrolidone* est un réducteur faible. Melle Murat (23) a étudié son action sur la liqueur de Fehling ; et elle conclut que la liqueur est fortement réduite par la solution à 20 pour cent et de façon sensible par la solution à 3,5 pour cent. Mais, pour que le pouvoir réducteur se manifeste, il est nécessaire que la concentration des solutions soit supérieure à 0,5 pour cent.

La *polyvinylpyrrolidone*, en solution, donne des réactions colorées, en particulier avec l'iode (23) qui donne une coloration jaune brun ou acajou suivant la concentration. C'est cette réaction qui sert au dosage de la polyvinylpyrrolidone.

La *polyvinylpyrrolidone* donne, en outre, d'autres réactions colorées et elle prend notamment une coloration jaune avec le phénol et les corps phénoliques.

c) PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE.

Hecht et Weise (15) ont étudié les propriétés physiologiques de la polyvinylpyrrolidone en utilisant des solutions de kollidon à 2,5 pour cent, auxquelles ils ajoutent du chlorure de soduim, de calcium, de potassium et de magnésium, du carbonate de soude et du gaz carbonique libre. Ces solutions nommées Périston ont un Ph de 6 et sont isotoniques au sang (D=0,56°, viscosité=1,75 par rapport à l'eau). On peut résumer les propriétés physiologiques du Périston (15) de la façon suivante :

1) les injections, après saignées importantes ou répétées chez le lapin, permettent le maintien de la tension artérielle,

2) les injections de Périston n'agissent pas sur la coagulation du sang et ne provoquent aucun retard de celle-ci. Elles modifient le temps de saignement mais les variations observées sont d'ailleurs sans importance.

3) le Périston maintient la pression colloïdale, le métabolisme de l'eau et sert de véhicule à la molécule d'Oxygène et au gaz carbonique du sérum,

4) si on mesure le pouvoir bactéricide du sang vis-à-vis du staphylocoque, du streptocoque (moyen de défense de l'organisme) on note qu'il n'est aucunement modifié après adjonction de Périston.

5) après l'injection, il n'existe aucun signe de choc. De plus, en circuit fermé, l'agglutination des hématies n'a pas lieu, même en cas de stase veineuse, on ne constate ni agglutination, ni embolie.

Par conséquent, les solutions de Périston maintiennent le métabolisme et de l'eau la pression artérielle de façon durable, contrairement au sérum salé dont l'action n'est que passagère. Elles remplacent les albumines sériques en maintenant la pression colloïdale. Elles sont très bien tolérées par l'organisme et n'ont pas de toxicité spécifique.

6) Schubert et Weigandt (32) Hecht et Weise (15) ont précisé, en leurs recherches, l'action de la polyvinylpyrrolidone sur la vitesse de sédimentation globulaire. Pour cette expérimentation, ils se sont servis d'un mélange de sang citraté et de sérum physiologique. Les résultats sont les suivants : l'augmentation de la vitesse de sédimentation est proportionnelle à la quantité de sérum ajouté. Puis, ils firent la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire d'un mélange de sang citraté et de Périston. Dans ce cas, les augmentations sont très importantes et leur importance est fonction de la quantité de Périston ajoutée.

Ces auteurs s'attachèrent ,en même temps, à l'étude de l'action de la dilution sur la sédimentation, en conservant constante la viscosité du plasma (celle-ci ayant le pouvoir de ralentir la vitesse de sédimentation). Ils ajoutent à du sang citraté du Périston citraté. La dilution accélère la vitesse de sédimentation globulaire, mais, fait important, cette

accélération est presque exclusivement due au Périston ; ceci a été vérifié cliniquement, la vitesse de sédimentation devenant plus élevée après transfusion de Périston.

Cette augmentation persiste 2 à 3 semaines (15), temps pendant lequel on retrouve du Kollidon dans le sang à la suite d'injection très abondante de Périston.

Mlle Murat (23) a constaté aussi, après injection sous-cutanée ou intraveineuse de *Subtosan* (nom déposé de la polyvinylpyrrolidone-Société Rhône-Poulenc), un accroissement sensible de la vitesse de sédimentation globulaire, proportionnel au taux de Subtosan contenu dans le plasma sanguin. Cette augmentation ne subsiste que 10 jours, temps durant lequel le Subtosan est retrouvé dans le sang. Des expériences, in vivo et in vitro, ont montré que la vitesse de sédimentation globulaire décroit de façon proportionnelle à la diminution du taux de Subtosan dans le sang.

Guillot et Fieher (13) reprenant à leur tour l'étude de l'action de la polyvinylpyrrolidone sur la vitesse de sédimentation arrivent aux conclusions suivantes : « *En cas le sang citraté simple, on observe quelques piles d'hématies et des hématies isolées évoluant librement dans un plasma limpide* ». Au contraire, en présence de polyvinylpyrrolidone, ces auteurs notent dans le plasma, l'apparition rapide de floculats, les hématies ayant tendance à s'agglutiner. Elles se rassemblent très vite en masse cohérente, unique et mobile.

L'étude de la vitesse de sédimentation globulaire,qui donne de précieuses indications sur le sens de l'évolution de certaines affections, ne pourra avoir de valeur réelle, comme l'affirme Schubert (32), que 2 à 3 semaines après cessation d'emploi du Périston. Ce n'est qu'à partir de ce laps de temps seulement que son augmentation peut être considérée comme pathologique.

7) L'étude des effets du Subtosan sur la glycémie et sur l'élimination du glucose par les urines a été effectuée par Mlle Murat (23), qui conclut que le Subtosan hypertonique, (solution à 20 pour cent) en injections intraveineuses, ne perturbe pas la glycémie. La solution isotonique ne produit pas non plus de variation notable de la glycémie.

Les dosages de la polyvinylpyrrolidone dans l'urine montrent que, deux heures aprés l'injection de 10 centimètres

cubes d'une solution à 20 pour cent, apparait une légère glycosurie, mise en évidence par la réduction de la liqueur de Fehling par les urines ; mais, toujours d'après le même auteur (23), ce pouvoir réducteur disparait dans un délai d'environ vingt quatre heures. Les mêmes faits ont été constatés in-vitro. Donc l'apparition d'un pouvoir réducteur dans les urines est minime et fugace. La glycosurie observée n'est qu'une fausse glycosurie. De même, il est possible de voir de fausses albuminuries, puisque la polyvinylpyrrolidone est précipitée par les réactifs généraux des alcaloïdes et des matières protéiques.

Hecht et Weise (15) et Melle Murat (23) ont étudié le passage de la polyvinylpyrrolidone dans le sang, dans le plasma et dans les urines, ces dernières constituant la voie d'élimination de cette substance. La diffusion et l'élimination sont très lentes. Ils concluent que la polyvinylpyrrolidone est encore décelable dans le plasma et l'urine vingt quatre heures après l'injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sa solution à 20 pour cent. Ce délai est ramené à douze heures lorsque l'injection a été faite par voie sous-cutanée et à six heures seulement après injection intramusculaire.

Il n'y a pas de phénomène d'accumulation.

Par conséquent, une partie de la polyvinylpyrrolidone injectée est éliminée dans les premières heures qui suivent l'injection, tandis qu'une fraction importante du produit persiste huit à dix jours dans l'organisme.

d) EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE.

Nous avons vu qu'il existe deux sortes de solutions de polyvinylpyrrolidone l'une à 3,5 pour cent isotonique et isovisqueuse, l'autre à 20 pour cent hypertonique. Nous verrons l'utilisation de cette dernière, en association avec certains produits, dans un prochain chapitre.

La solution à 3,5 pour cent est employée en cas d'hémorragies et dans les états de choc. On sait que pour combattre la perte d'une quantité plus ou moins abondante de sang, il a été utilisé de nombreuses variétés de sérum, dans le cas où il est impossible de transfuser du sang frais conservé

on du plasma dessséché. Dans toutes les hémorragies, il se produit une chute tensionnelle et un déficit de la masse sanguine. Or, les solutions isotoniques de polyvinylpyrrolidone empêchent cette chute. En effet, Hecht et Weise (15) ont montré, chez le lapin, qu'après une saignée importante, l'injection de Périston maintient la tension artérielle et que, d'autre part, le Périston sert de vecteur à l'oxygène, fait important puisque la quantité de sang ayant diminué, celle de l'hémoglobine est, de ce fait, raréfiée aussi et qu'il y a donc menace d'anoxémie. De plus, ces injections ne donnent lieu à aucun trouble.

En France, de nombreux chirurgiens de l'école de Paris et de Lyon utilisent avec succès les solutions isotoniques de polyvinylpyrrolidone. Ricard, Francillon et Pellerat (30) concluent : «*dans les grosses hémorragies, le traitement idéal est la transfusion sanguine, mais le* Subtosan *peut être utilement employé permettant d'attendre ou d'éviter la transfusion. Dans les états de choc, les résultats obtenus avec le* Subtosan *sont remarquables, soit qu'il les prévienne, soit qu'il en constitue le traitement curatif. On a donc, avec le* Subtosan *un excellent succédané du plasma sanguin parfaitement toléré. Il permet un remplissage de l'organisme durant* 18 *heures, alors qu'il n'excède pas* 2 *heures avec les solutions salines ordinaires*».

La solution hypertonique à 20 pour cent, en dehors de son association avec de nombreux produits, peut être employée pour corriger certains troubles pathologiques. Derot, Tanret et Hervy (7) ont étudié l'action de la polyvinylpyrrolidone sur les œdèmes. Ils rapportent l'observation d'une malade, atteinte de néphrite hydropigène, chez laquelle on pratiqua trois injections de 20 à 30 cc. de Subtosan en solution à 20 pour cent par voie intraveineuse. Ils contastèrent alors une perte considérable de poids avec fonte des œdèmes, résorption de l'ascite et de l'hydrothorax.

Même constatation par Fouquet, Siguier et Mlle Gautheron (10) à propos d'une néphrose lipoïdique qui, est améliorée par injection de Subtosan hypertonique amenant une chute du poids et la disparition de l'œdème. Paupert, Ravault Vignon et Pont (24) rapportent sur ce même sujet deux observations de néphroses lipoïdiques améliorées par le Subtosan hypertonique qui, après plusieurs injections, provoque

une baisse du poids, la disparition des œdèmes et une augmentation de la diurèse.

Une autre action de la polyvinylpyrrolidone est encore à noter : l'augmentation de la résistance du choc. Bovet (3), expérimentant sur le rat soumis à des chutes répétées dans un tambour tournant, remarque que la résistance au choc traumatique qui en résulte, est accrue par une injection préalable de polyvinylpyrrolidone.

Mais, quel que soit l'intêret de toutes les constatations ci-dessus énumérées, une propriété fondamentale de la solution hypertonique de la polyvinylpyrrolidone domine désormais cette question : nous voulons parler de l'action *Retard* bien établie par les chercheurs français.

e) LA SOLUTION HYPERTONIQUE DE POLYVINYLPYRROLIDONE ENVISAGEE COMME VEHICULE-RETARD.

MM. Durel et Laroux ont mis en évidence la propriété fondamentale des solutions à 20 pour cent de polyvinylpyrrolidone : le retard de la diffusion des produits dissous dans la solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone.

D'autre part, M. Giudicelli (12) attire l'attention sur ce retard très important de l'élimination des médicaments associés à une solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone. Il prend pour exemple l'élimination de la phénolsulfonephtaléine (PSP) : « *La* PSP *injectée par voie intramusculaire à deux groupes de sujets sains, l'un recevant la* PSP *en solution aqueuse, l'autre la recevant en solution dans la polyvinylpyrrolidone, s'élimine au bout d'une heure dans une proportion de* 22 *pour cent dans le premier groupe et de* 14,4 *pour cent dans le second* ».

La solution à 20 pour cent de polyvinylpyrrolidone dissout tous les médicaments hydrosolubles.

Par conséquent, on a pensé utiliser la polyvinylpyrrolidone en solution hypertonique pour retarder l'élimination trop rapide de certains médicaments.

Rappelons maintenant quelques associations de ce *véhicule-retard*.

I - *Polyvinylpyrrolidone et Pénicilline.*

D'après Fleming, la pénicilline disparait rapidement de la circulation sanguine. Si on fait une injection de 15.000

U.O., la pénicilline n'est plus retrouvée dans le sang, trois heures après. Pour remédier à cet inconvénient, on a voulu ralentir l'élimination rénale en associant pénicilline-acide para-aminohyppurique (Beyer et Woodward). Certains auteurs ont cherché à diminuer la rapidité d'absorption au point d'injection en mélangeant pénicilline, huile d'olive et cire d'abeille (Romansky et Rittmann). D'autres, comme Durel, Mlle Ratner et Siboulet (8) ont étudié l'association pénicilline-Subtosan qui aurait une action à la fois sur l'absorption locale et sur l'élimination rénale.

Des souris ont été infectées par des staphylocoques et des pneumocoques et traitées par la pénicilline (Cosar (6). Les unes reçoivent un mélange pénicilline-Subtosan, les autres de la pénicilline dissoute dans du sérum physiologique. Cosar observe que les souris recevant le mélange présentent une augmentation nette de la durée moyenne de survie.

L'association pénicilline-polyvinylpyrrolidone a été utilisée comme traitement de la blennorragie et de la syphilis (Gaté et Pellerat (11bis). Les sujets atteints d'urétrite antérieure reçoivent 100.000 unités de pénicilline pour 10 centimètre cubes de Subtosan en deux injections faites à 6 heures d'intervalle. Dans les urétrites totales ou compliquées, on donne 200.000 U.O. en quatre fois, toujours à 6 heures d'intervalle. Les auteurs constatent, sur 39 cas d'urétrite antérieure, 94 pour cent de succès ; et, sur 154 urétrites totales ou compliquées, 96 pour cent de réussite. Les mêmes auteurs (11) traitant des syphilis récentes par de la pénicilline-Subtosan obtiennent des résultats satisfaisants.

Rousset (31) traite la blennorragie en injectant en deux fois et à six heures d'intervalle la dose totale de pénicilline nécessaire, celle-ci ayant été préalablement dissoute dans du Subtosan à 20 pour cent. il constate une disparition du gonocoque au moment de la deuxième injection et ceci dans tous les cas, sauf chez un homme atteint de blennorragie totale.

Avec Pellerat, Maral et Melle Murat (26), on peut donc admettre que l'association de la pénicilline à une solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone retarde nettement la disparition de l'antibiotique.

II - *Associaition de la polyvinylpyrrolidone avec quequels hormones.*

a) *avec l'insuline.*

MM. Harver, Di Matteô, Deuil et Choay (14) constatent que la polyvinylpyrrolidone renforce les effets d'un certain nombre de produits et ils démontrent, d'autre part, qu'elle prolonge de façon très nette l'action de l'insuline. Ils attribuent cet effet retard au poids moléculaire élevé de la polyvinylpyrrolidone et à ses propriétés physico-chimiques voisines de celles des protéines. Ils concluent que l'intensité de l'action hypoglycémiante est proportionnelle à la concentration en insuline et que sa durée dépend de la concentration en Subtosan. Ils ajoutent : «*la nouvelle forme d'insuline-retard résultant de son association à la polyvinylpyrrolidone paraît bien présenter une activité au moins égale, sinon supérieure, à celle de l'insuline-zinc-protamine. L'insuline-Subtosan a une action rapide et durable et ces avantages apparaissent de façon régulière sur les courbes de glycémie et de glycosurie obtenues avec elle. Sa constitution, toujours semblable à elle-même, met à l'abri des irrégularités d'action observées avec les insulines-protamines*».

Levrat, Pellerat, Garde, Favre, Gilly et Cotte (18) réduisent à une seule, le nombre d'injections quotidiennes en utilisant l'insuline Subtosan.

Chez le diabétique, comme chez le sujet normal, Levrat, Pellerat et Moindrot (19) obtiennent des résultats qui mettent en évidence l'action-retard de l'association insuline-Subtosan. La chute de glycémie est beaucoup plus lente et l'action de l'insuline se touve prolongée.

b) *avec l'extrait post-hypophysaire.*

Claisse et Choay (4) ont vérifié que la polyvinylpyrrolidone prolonge aussi les effets des extraits post-hypophysaires sur le diabète insipide. Alors que l'action d'une injection d'extrait post-hypophysaire est de dix à quinze heures, le même extrait associé au Subtosan possède une durée d'action de cent vingt heures. Ainsi, il serait donc possible d'établir un traitement équilibré de telle sorte que les malades ne recevraient que deux ou trois injections par semaine.

Les mêmes auteurs (5), traitant un autre cas de diabète insipide pur, d'intensité moyenne, ont introduit par voie

intra-musculaire le mélange post-hypophysaire-Subtosan, chez ce malade, 4 centimètres cubes du produit font ressentir leur action pendant 80 heures. La prolongation de la durée d'action est encore plus frappante si on opère par voie sous-cutanée puisque 4 centimètres cubes ont un effet qui dure 133 heures.

c) *avec les extraits cortico-surrénaux.*

On sait qu'en réalisant une intoxication diphtérique expérimentale, on observe chez le cobaye une hyperglobulie (Tournoux (35). Chez l'homme atteint de diphtérie maligne, on fait la même constatation. Cette hyperglobulie traduit une insuffisance surrénale. D'où découle la nécessité, au cours des diphtéries malignes, d'injections d'extraits cortico-surrénaux et l'intérêt de prolonger leur action.

Sédaillan, Pellerat, Moinecourt et Maral (33) ont associé la pollyvinylpyrrolidone et la cortine de synthèse au cours des diphtéries malignes. Ils publient une observation entre autres où le taux globulaire initial étant 6.200.000, on injecte 20 milligrammes de Syncortyl, plus 20 centimètres cubes de Subtosan-retard. Le taux globulaire tombe à 4.960.000 et se maintient à ce niveau pendant plus de 24 heures.

La polyvinylpyrrolidone retarde donc l'elimination de la cortine et permet de prolonger son action dans les insuffisances surrénales aigues des diphtéries malignes.

Pellerat, Maral et Mlle Murat (26) font à ce sujet, les mêmes constatations. Ils observent qu'une injection de dix ou vingt milligrammes de Syncortyl donne une diminution du nombre des globules rouges suivie d'une remontée rapide, et ils concluent que l'association *Syncortyl-Subtosan-retard* prolonge considérablement l'effet de l'hormone.

III) *Association de la polyvinylpyrrolidone avec différents produits.*

a) *avec la thrombine.*

MM. Lian, Siguier, Piette, Poulain et Sarrazin (20) ont associé la thrombine et la polyvinylpyrrolidone et l'ont utilisée pour traiter un hémophile avéré ayant eu de nombreuses manifestations articulaires et des hématomes récidivants. Ces auteurs ont constaté que l'injection intra-veineuse de cette

association, pratiquée tous les trois ou quatre jours, provoque un raccourcissement important et permanent du temps de coagulation.

b) *avec le salicylate de soude.*

On sait que, quel que soit le mode de pénétration du salicylate de soude dans l'organisme, son élimination est très rapide. Pellerat, Maral et Mlle Murat (26) ont tenté de ralentir cette élimination en associant le salicylate à une solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone.

Après étude de la salicylémie, ils remarquent que l'association *Salicylate-Subtosan*, injectée par voie intra-musculaire, ralentit de façon très appréciable la diffusion du salicylate, ce qui se traduit par une prolongation de l'élimination de ce sel. De même, l'injection simultanée de salicylate et de Subtosan retard, par voie veineuse, prolonge nettement l'élimination du salicylate de soude.

Cette élimination est encore retardée si le salicylate est donné par os et le Subtosan introduit par voie veineuse ; la salicylémie atteint un niveau plus élevé et s'y maintient pendant un temps plus prolongé qu'à la suite de l'administration de salicylate seul.

c) *avec le Neptal.*

Perrault et Rousseau (27) ont essayé l'association *Neptal-Subtosan* chez des asystoliques ayant résisté au traitement tonicardiaque et Neptal seul. L'association *Neptal-polyvinylpyrrolidone* permet aux auteurs d'obtenir des pertes de poids de dix à vingt kgs avec assèchement des épanchements et des œdèmes, ainsi qu'une amélioration de l'état général et cardiaque. Ils remarquent, en outre, que cette association n'a pas d'effet sur la réponse immédiate au diurétique d'après la courbe de diurèse, mais elle permet d'éviter l'oligurie secondaire.

d) *avec la novocaïne.*

Le Subtosan ralentit le passage de la novocaïne au travers d'une membrane ultra-filtrante et, ceci, d'autant plus que la concentration est plus élevée, affirme Pellerat (25). In vivo, quelle que soit la voie d'administration de la novocaïne, son élimination est retardée par le Subtosan.

Duttmann (25), cherchant une amélioration de l'anesthésie épidurale segmentaire par la pantocaïne, obtient une durée d'action prolongée en l'associant à une solution de polyvinylpyrrolidone hypertonique.

Mlle Murat (23) ajoute que ce n'est pas le catabolisme de la novocaïne qui est modifié par le Subtosan hypertonique, mais celui de son produit d'hydrolyse, l'acide para-aminobenzoïque dont l'élimination se trouve retardée, quelle que soit la voie d'introduction de la novocaïne.

La durée de l'anesthésie locale est notoirement prolongée par l'emploi de l'association *polyvinylpyrrolidone-novocaïne* affirment Boudreaux et Bourdin (2).

D'autre part, cette même association présente un très gros intérêt dans les infiltrations périligamentaires, le traitement des entorses, le traitement des fissures anales (Lambling et Soullard (17).

La solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone ne prolonge pas seulement l'action de la novocaïne ; les mêmes faîts ont été constatés avec d'autres anesthésiques locaux ou généraux, en particulier la Scurocaïne (Meidinger (22) ou l'Évipan. Quevauvillier (28), expérimentant sur la souris, note qu'en présence de Subtosan hypertonique la durée de l'anesthésie intraveineuse à l'Evipan est presque doublé.

e) *avec la quinine.*

Chez le lapin, Quevauvillier (29) étudie l'action de la solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone injectée par voie veineuse sur l'élimination turinaire de la quinine.

Sa conclusion est la suivante : «*Le Subtosan hypertonique provoque un retard et une prolongation de l'élimination de la quinine, puisque les urines en recèlent encore après vingt quatre heures, alors que chez l'animal n'ayant pas reçu de Subtosan retard, l'élimination a été faite depuis longtemps. Le retard d'élimination ainsi observé est d'autant plus accentué que la quantité de Subtosan injectée est plus élevée.*

f) *avec le pentothal.*

Récemment, MM. Roux, Jacquot et Huguenard (36) ont réalisé une anesthésie-retard au *Pentothal-Subtosan.*

L'anesthésie est faite par voie veineuse et en injections fractionnées avec des pauses importantes. Ces auteurs comparent

d'une part, les résultats obtenus avec le Pentothal en solution dans l'eau distillée, et, d'autre part, ceux que l'on observe avec le Pentothal dissous dans une solution isotonique de Subtosan. Ils concluent : «*La durée de la narcose à dose égale se trouve nettement augmentée et la dose nécessaire, à durée égale, nettement diminuée pour la même catégorie de sujets*». Soulignons que ces auteurs sont les premiers, et les seuls, qui aient publié des observations d'action retard obtenue, non plus au moyen Subtosan de hypertonique, mais avec le Subtosan isotonique à 3,5 pour cent.

III) ASSOCIATION POLYVINYLPYRROLIDONE ET MÉDICATION OPIACÉE

Tous les exemples que nous venons de voir ont montré que la polyvinylpyrrolidone retarde, in situ, l'action de certains médicaments ; mais aussi que son association avec divers produits entraine une résorption moins rapide de ceux-ci. La diffusion de la polyvinylpyrrolidone est très lente, puisqu'on a pu constater qu'une partie de cette substance s'élimine dans les premières heures et qu'une fraction importante est encore retrouvée dans le plasma, le sang, et les urines au bout de huit à dix jours. Ceci a conduit certains auteurs à supposer que la polyvinylpyrrolidone bloque de façon passagère et transitoire les fonctions rénales, sans amener des perturbations de la glycosurie ou de la glycémie. Même avec des injections répétées il n'y a pas de phénomènes d'accumulation (26).

Il nous a donc paru intéressant d'étudier cliniquement l'association de la polyvinylpyrrolidone avec la morphine.

La morphine est, en effet, le plus employé des analgésiques ; elle est souvent réclamée par les malades eux-mêmes, en proie à de violentes douleurs. Mais, nous avons rappelé que le gros inconvénient de ce médicament de base est de provoquer des phénomènes d'accoutumance. Sans vouloir nous arrêter au cas du morphinomane avéré, il est bien évident qu'un sujet recevant chaque jour une certaine dose de morphine, va, lui aussi, s'y accoutumer. Il sera donc nécessaire, chez lui, d'avoir recours à des doses journalières de plus en plus élevées entrainant des injections de plus en plus rapprochées et nombreuses. Bien que très soulagé par l'analgésique, le malade n'accepte qu'avec un certain déplaisir cette répétition d'injections et, de plus, celles-ci nécessitent auprès de lui une présence étrangère de plus en plus fréquente.

Nons avons pensé qu'il y aurait avantage, tant pour le malade, que pour son entourage, à réduire le nombre quotidien des injections tout en conservant un même analgésique, c'est-à dire, en résumé, *retarder* l'action de la morphine ; c'est ce qui nous a fait songer à étudier l'association d'un opiacé (Homopavine) et de la polyvinylpyrrolidone.

A cette fin, nous avons utilisé la solution injectable de formule suivante :

Morphine base..... deux centigram. } sous forme d'extrait sélectionné de papaver somniférum album (homopavine)

Autres alcaloïdes de l'Opium... quatre milligr. } sous forme d'extrait sélectionné de papaver somniférum album (homopavine)

Polyvinylpyrrolidone en solution aqueuse à 20 % q. s. p. .... 5 cm^3

Les injections ont été faites sans aucun incident par voie intramusculaire. Il est cependant préférable, pour la commodité de l'opérateur, d'utiliser des aiguilles d'un calibre de 8/10 à 10/10 de millimètre.

OBSERVATIONS

VOICI QUELQUES UNES DES OBSERVATIONS QUE NOUS AVONS RECUEILLIES.

Mme C,, âgée de 59 ans, présente, depuis plusieurs années, un cancer du col utérin ; elle a subi une laparotomie exploratrice au mois de Mars 1947, l'hystérectomie ayant été impossible.

Les douleurs deviennent de plus en plus intolérables, et nécessitent trois ou quatre injections par 24 heures de chlorhydrate de morphine (ampoule de un centrigramme).

Nous faisons le soir, une injection d'Homopavine-retard, qui soulage énormément cette malade. Les douleurs ne reprennent que 12 à 15 heures après l'injection.

Cette malade reçoit actuellement deux injections par jour d'Homopavine-retard. Elle ne ressent presque plus ses douleurs et, mentalement, se trouve parfaitement lucide alors que le chlorhydrate de morphine lui procurait un certain état d'obnubilation.

Mr P., âgé de 34 ans, est admis à l'hopital le 21 Juin 1947 pour suffocation nocturne et hypertension. Depuis très longtemps il accuse des dyspnées d'effort et des céphalées.

Ce malade reçoit le soir une injection d'Homopavine simple. Sa respiration devient plus aisée. Quelquefois la piqûre ne donne aucun résultat ; mais ceci de façon très irrégulière. Le plus souvent il peut dormir jusqu'à 23 h. 30, puis la dyspnée revient intense, et nécessite une injection de un centigramme de morphine au cours de la nuit.

Depuis le 10 Août 1947, il reçoit chaque soir une injection d'Homopavine-retard. Il dort ainsi sa nuit complète et même s'il se réveille,il lui est possible de se rendormir, n'étant pas géné par la dyspnée. Cependant, si l'injection est pratiquée trop rapidement, il ressent des picotements dans la gorge et des nausées qui cessent quelques minutes après la fin de l'injection.

Mme T., âgée de 60 ans, est soignée, depuis quelques années, pour un cancer du corps utérin, qui présente actuellement des métastases diffuses. Sa respiration est très pénible et elle peut à peine prononcer quelques mots.

On lui fait deux injections par jour de chlorhydrate de morphine, puis, peu à peu, elle s'y accoutume et il devient nécessaire de lui en faire quatre centigrammes.

On essaie l'association solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone et d'extrait opiacé, le soir. Sa dyspnée disparaît jusqu'au lendemain matin Pendant près d'un mois elle recoit chaque soir une piqûre d'Homopavine-retard. Actuellement elle est accoutumée et il s'avère nécessaire de pratiquer une injection matin et soir d'Homopavine-retard.

Mme D., est âgée de 69 ans et, par suite de bombardement en 1944, présente une fracture de la colonne vertébrale au niveau de D 10, D 11, D 12.

Depuis cette époque, on lui fait quotidiennement des injections de Dolosal ; au mois d'Août 1947, elle en reçoit quatre injections par jour.

Nous essayons l'Homopavine-retard ; on commence par une injection

le soir et on continue à lui faire deux piqûres de Dolosal au cours de la journée. Après quelques tâtonnements, on lui fait actuellement une injection d'Homopavine-retard, environ toutes les 20 ou 22 heures. Elle est très soulagée et dort sa nuit complète.

Mme B., âgée de 79 ans, présente de l'hypertension avec une importante dyspnée et un très gros œdème des membres inférieurs.

Elle reçoit depuis le mois de décembre 1946 des doses croissantes de morphine. Au mois de Juillet 1947, sa dose quotidienne est de quatre à cinq centigrammes de chloryhdrate de morphine et plus, chaque soir, un suppositoire de Sédol.

A cette malade, on fait alors une injection d'Homopavine-retard chaque soir. Au cours de la nuit, la dyspnée semble disparaitre presque complètement et ne se reproduit qu'au matin.

De plus, cette malade vivait dans un état perpétuel d'obnubilation qui qui ne cessait que pour faire place à des gémissements et à de la dyspnée, dès que la morphine n'exercait plus son action.

Nous étions parvenus, chez elle à pratiquer une injection d'Homopavine retard environ toutes les dix heures, ce qui l'améliorait beaucoup au point de vue respiratoire et lui permettait de garder toute sa lucidité.

Mr F., âgé de 51 ans, présente un anévrysme jugulocarotidien, dont le début remonte environ au mois d'Avril 1947. Il présente une importante dyspnée rendant la parole extrêmement difficile.

Depuis le mois de mai 1947 il reçoit quatre ou cinq injections quotidiennes de chlorhydrate de morphine de un centigramme.

Nous essayons l'Hompoavine-retard; l'injection est faite vers 20 h 30. La respiration devient plus aisée, Il dort la nuit et la dyspnée ne réapparait que vers 7 heures le lendemain matin. Nous lui refaisons une autre injection d'Homopavine retard le matin, ce qui le soulage jusqu'au soir.

Le malade respire plus aisément et surtout se trouve bien plus lucide que lorsqu'il recevait le chlorhydrate. Il éprouve quelques nausées au moment de l'injection, si celle-ci est faite trop rapidement.

Mr T., âgé de 52 ans est admis en Février 1947 à l'Hôpital. Il présente une très importante dyspnée, œdème des membres inférieurs, tachycardie, bruit de galop à l'auscultation. Il subit à cette époque une splanchnectomie amenant une grosse amérioration de son état.

Au mois de Juillet 1947, il est amené à nouveau d'urgence à l'hôpital en pleine insuffisance ventriculaire gauche. Il est soumis matin et soir à une injection de un centigramme de morphine, puis bientôt à 3 injections quotidiennes.

Nous essayons alors de lui faire une injection, d'Homopavine-retard vers 19 heures. La respiration s'effectue beaucoup plus facilement et il dort sa nuit complète. De plus, la morphine lui procurait un état d'obnubilation, qui n'existe pas avec l'Homopavine-retard. Actuellement, ce malade ne reçoit qu'une piqûre,d'Homopavine-retard, le soir.

Mme B., âgée de 62 ans, présente depuis 1946 un cancer du colon pelvien, Elle a subi trois interventions (Juin 1946, Décembre 1946, Février 1947). Cette dernière intervention ne l'a nullement améliorée, elle souffre depuis cette époque de façon continue.

Elle reçoit tout d'abord deux centigrammes de chlorhydrate de morphine par jour. Peu à peu, on augmente les doses de telle sorte qu'elle reçoit au mois d'Août 1947, cinq ou six injections de un centigramme de chlorhydrate de morphine par 24 heures.

Nous lui faisons alors une injection par 24 heures de notre association, mais celle-ci se révèle insuffisante pour la calmer durant les 24 heures. Nous faisons alors une piqûre le matin et une autre le soir.

Actuellement, cette malade ne souffre pres que plus et surtout éprouve un grand bien-être au point de vue mental car, avec la morphine, elle avait dit-elle "l'impression de vivre dans un nuage de coton" alors que notre association lui laisse une lucidité parfaite.

Mr M., est âgé de 62 ans, depuis environ une année, il présente une dyspnée devenant de plus en plus importante. De plus à l'auscultation, on entend un bruit de galop. Il est traité par des tonicardiaques, et, matin et soir, par une injection de un centigramme de morphine. Bientôt, il s'avère nécessaire de faire une troisième piqûre de morphine au cours de la nuit.

Nous remplaçons les trois injections de morphine par une seule, le soir, d'Homopavine-retard. Sa respiration est plus facile, il tousse moins et peut se reposer une nuit presque complète. Même lorsque l'injection est pratiquée l entement, il éprouve des nausées qui cessent peu de temps après l'injection.

Mme C., âgée de 43 ans, opérée, en Mai 1945, d'un cancer du sein, présente maintenant des métastases pleuro-pulmonaires entrainant une dyspnée de plus en plus importante.

Depuis le mois de Janvier 1947, elle reçoit chaque jour deux injections d'Homopavine simple, et, depuis le mois de Juin 1947, trois injections par 24 heures, que nous remplaçons par une injection, chaque matin, d'Homopavine-retard. La dyspnée disparait presque totalement, la malade ne présente plus qu'un léger essouflement, qu'elle ne trouve guère gênant.

Mr D., âgé de 60 ans, présente un cancer de l'intestin opéré pour la seconde fois au mois de Janvier 1947.

De très violentes douleurs abdominales apparaissent en Mai 1947 nécessitant trois ou quatres centigrammes de chlorhydrate de morphine par 24 heures.

On lui fait de l'Homopavine-retard, une seule injection par jour, ce qui amène une sédation complète des douleurs. Mais peu à peu, il s'y accoutume et on est obligé actuellement de lui faire deux injections quotidiennes d'Homopavine-retard.

On a tenté de remplacer l'une des injections d'Homopavine-retard par une d'Homopavine simple ; la sédation des douleurs n'existe alors que durant 3 ou 4 heures.

Mme V., agée de 45 ans, a été opérée voici trois ans d'un cancer du sein gauche. Depuis environ six mois des métastases pleuro-pulmonaires sont apparues ainsi qu'au niveau de la colonne vertébrale. La malade fortement dyspnéïque, ressent également de très vives douleurs au niveau de D7, D8, ce qui nécessite l'emploi de morphine.

Il y a deux mois, un centigramme le matin, et soir étaient suffisants pour la calmer ; puis, trois injections par 24 heures, sont devenues inévitables.

On supprime la morphine que l'on remplace chaque soir, par l'association extrait d'opium et solution à 20% de polyvinylpyrrolidone, ce qui suffit actuellement pour apaiser les douleurs et faciliter la respiration.

Mr L., âgé de 59 ans, présente un cancer du colon pelvien. Il a subi deux interventions, en Février 1946 et en Janvier 1947.

Depuis le mois de Juin 1947, le cancer semble se généraliser entrainant des douleurs abdominales intolérables. Matin et soir il reçoit une injection de un centigramme de morphine, puis assez rapidement, on doit en refaire une au cours de la journée, une autre la nuit, ce qui fait une dose totale de quatre centigramme de morphine par 24 heures.

Nous lui faisons chaque soir, une injection d'Homopavine-retard qui le calme parfaitement, cependant, il s'y accoutume vite et il faut pratiquer l'injection d'Homopavine-retard environ toutes les 18 heures. Ceci lui permet de ne plus souffrir, mais aussi d'être d'une lucidité parfaite, ce qui n'était pas le cas avec le chlorhydrate de morphine.

Mme R., 67 ans, présente un cancer du rectum. Elle a subi une première opération en Juin 1946, puis une seconde intervention au mois de Février 1947.

Depuis le mois de Mai 1947, elle éprouve d'atroces douleurs pelviennes nécessitant l'emploi de chlorhydrate de morphine, tout d'abord, un centigramme matin et soir ; mais chez cette malade, l'accoutumance semble très rapide et il est bientôt nécessaire d'en pratiquer quatre injections par 24 heures.

Nous la traitons avec l'Homopavine-retard, remplaçant les quatre injections primitives par une seule. Après quelques essais cette malade reçoit actuellement une injection d'Homopavine-retard toutes les 19 heures.

Mr M., 71 ans présente une dyspnée violente avec une importante hypertension (21-12 au Vaquez) et à l'auscultation un bruit de galop.

Outre des tonicardiaques, il reçoit une injection de un centigramme de chlorhydrate de morphine matin et soir. Bientôt, il éprouve au cours de la nuit une dyspnée importante nécessitant une troisième piqûre.

On remplace la morphine, par une injection unique d'Homopavine-retard pratiquée chaque soir. Le sommeil est alors paisible.

Ce malade reçoit actuellement une injection d'Homopavine-retard toutes les 22 heures.

Mme P.' 61 ans, opérée il y a trois ans pour un cancer du col utérin, éprouve actuellement de violentes douleurs rectales et vésicales.

Les douleurs, atroces, nécessitent du chlorhydrate de morphine. Au début une injection matin et soir, mais ceci se révèle vite insuffisant et il faut en refaire une autre dans le courant de la journée.

Nous substituons à la morphine notre association polyvinylpyrrolidone médication opiacée, elle en reçoit une seule injection le matin, ce qui la soulage de façon suffisante.

Mr F., âgé de 59 ans, présente un cancer de l'estomac avec métastases diffuses. Opéré en Juillet 1947, l'intervention ne fut qu'exploratrice, toute manœvre chirurgicale se révélant impossible.

A cette époque ce malade reçoit quatre injections de un centigramme de morphine par jour, et en outre deux suppositoires de Sédol au cours de la nuit.

Nous lui faisons une injection d'Homopavine retard, le soir ; les douleurs cèdent et ne réapparaissent qu'au bout de 12 à 14 heures. Nous parvenons donc à empêcher le malade de souffrir par une injection d'Homopavine retard toutes les 12 heures.

Nous avons essayé de supprimer la piqûre d'Homopavine-retard du matin et la remplacer par une injection de deux centigrammes de chlorhydrate de morphine, mais les douleurs sont ressenties au bout d'environ 7 heures, et en outre, cette injection lui a procuré des nausées ce qu'il n'éprouve jamais avec l'Homopavine-retard.

Mme B., âgée de 55 ans, a un cancer du rein. Elle a subi deux interventions, en Mai 1946, puis en Février 1947. Environ un mois après sa deuxième opération, de très vives douleurs sont apparues, qui ont nécessité l'emploi de morphine.

Les doses deviennent de plus en plus élevées, cette malade reçoit régulièrement chaque jour, quatre à cinq centigrammes de chlorhydrate de morphine.

On fait alors une Homopavine-retard le soir, l'action analgésique dure toute la nuit. Dès que les douleurs réapparaissrent, c'est-à-dire environ 18 heures après, on refait une autre injection. Cette malade se trouve très soulagée par une piqûre d'Homopavine-retard, environ toutes les 18 heures. Elle présentait auparavant une très importante dysurie elle urine beaucoup plus facilement,depuis qu'on lui fait de l'Homopavine-retard.

On a essayé, chez cette malade, de faire une injection de deux centigramme de morphine, à la place de l'Homopavine-retard. Au début l'effet semble absolument identique, les douleurs cédant de la même façon mais elles réapparaissent environ 7 heures après ; on a essayé par deux fois cette injection de deux centigrammes de morphine, chaque fois la douleur reprend au bout de 7 à 8 heures. Il est arrivé une fois que la malade non seulement vomisse, mais divague complètement ce qui ne se produit pas avec l'Homopavine-retard.

D'autre part, le Docteur Monod a bien voulu faire quelques essais de notre association : médication opiacée et solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone. Les injections sont faites après des interventions de chirurgie pulmonaire. Mais la comparaison entre la quantité de morphine utilisée soit sous forme de chlorhydrate, soit associée à la polyvinylpyrrolidone ne peut pas être faîte sur un même malade. Nous n'avons pu que rapprocher des résultats obtenus chez deux sujets différents, ayant subi la même intervention. Ce qui nous permet d'admettre que l'association employée ; réduit le nombre d'injections et diminue également les quantités de morphine utilisée.

CONCLUSION

1°) Depuis longtemps, la médication opiacée est utilisée comme calmant de l'anxiété du malade et comme eupnéique, mais c'est surtout l'analgésique par excellence des syndromes aigus et chroniques. Elle est particulièrement employée dans les algies néoplasiques et sert à soulager l'incurable, qui souffre.

La sédation des douleurs, procurée par la médication opiacée ,va obligatoirement asservir, en quelque sorte, le malade à la drogue. Car, en dehors des phénomènes d'accoutumance, qui impliquent l'utilisation de doses croissantes de morphine, le malade va de plus en plus avoir le souci obsédant de l'injection à venir.

2°) D'autre part, récemment, un dérivé de l'alcool polyvinylique, la *polyvinylpyrrolidone*, a été employée pour prolonger l'action de certains médicaments. Nous avons rappelé, en effet, que la polyvinylpyrrolidone est un corps de poids moléculaire élevé et de diffusion très lente ; on la retrouve dans le sang et les urines 8 à 10 jours après son injection. La polyvinylpyrrolidone sert donc à ralentir la diffusion dans l'organisme de certains produits s'éliminant trop rapidement : *Thrombine* (20), *Pénicilline* (6, 8, 11, 12, 26, 31), *Insuline* (14, 18, 19, 23, 26) ; *Extraits cortico-surrénaux* (26, 33) ; *Post-hypophyse* (4, 5, 26) ; *Salicylate de soude* (23, 26) ; *Neptal* (27) ; *Novocaïne* (2, 17, 22, 23, 26, 28, 30) ; *Quinine* (9) ; *Pentothal* (36).

Nous nous sommes demandé, à notre tour, s'il était possible, par association d'une solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone à 20 pour cent et d'une médication opiacée, de prolonger l'action de celle-ci et d'en réduire le nombre quotidien d'injections.

3°) Nous avons utilisé pour ce faire l'association suivante : *Extrait d'opium q.ṿ.p. deux centigrammes de morphine base - Solution de polyvinylpyrrolidone à* 20 *pour cent q.s.p. cinq centimètres cubes.*

L'injection se fait dans le muscle sans aucun incident.

Nous avons expérimenté cette association sur dix huit malades (six cas médicaux et douze cas chirurgicaux) qui, tous, recevaient des quantités connues et aussi fixe que possible de morphine.

Les résultats que nous avons obtenus nous permettent de conclure :

a) *que le nombre d'injections* subies chaque jour par le malade est réduit. En effet, si nous faisons la moyenne du nombre quotidien d'injections de morphine et celui de l'association polyvinylpyrrolidone-extrait d'opium pour chaque malade nous obtenons la réduction suivante : 1,5 *injection au lieu de* 4 *par vingt quatre heures.*

b) *l'action analgésique* étant la même, il en résulte que cette association prolonge l'action de la médication opiacée, comme elle réduit le nombre des injections et ce, dans les mêmes proportions.

c) *la dose quotidienne* de morphine administrée au malade est diminuée. Si nous dressons un tableau comparatif des doses quotidiennes de morphine et d'extrait d'opium associé à la solution à 20 pour cent de polyvinylpyrrolidone, exprimées en centigrammes et administrées en vingt quatre heures à chaque malade ; si, d'autre part, nous notons la différence entre les doses de morphine et de l'association opium-polyvinylpyrrolidone, on obtient : une moyenne de 4,2 centigrammes, alors qu'avec l'association extrait d'opium-polyvinylpyrrolidone, la moyenne n'est que de 2,8 centigrammes. Par conséquent, le malade reçoit, en 24 heures, 1,4 centigramme de morphine en moins, soit 30 pour cent si on emploie l'association solution polyvinylpyrrolidone à 20 pour cent et extrait d'opium. Bien entendu, ces chiffres ne sont pas absolus et varient en raison de la gravité de l'affection et surtout du degré d'accoutumance du sujet.

d) *les doses journalières* étant moins importantes, le danger de toxicomanie se touve être, de ce fait, diminué.

L'association de la médication opiacée et de la solution hypertonique de polyvinylpyrrolidone permet donc de réduire le nombre des injections de morphine, de prolonger l'action de celle-ci et en diminuant les doses journalières, de rendre moindrele risque de toxicomanie.

Il y aurait aussi, sans doute, intérêt dans certains cas,

à faire une injection de morphine, dans le but d'agir vite, suivie à quelque temps, d'un mélange de solution hypertonique de p v p et d'une médication opiacée, pour prolonger l'action de la morphine.

D'autre part, en chirurgie pulmonaire les résultats obtenus sont à peu prés les mêmes que ceux que nous avons observés, soit, une diminution d'environ 30 pour cent de morphine par vingt quatre heures.

En conséquence, l'emploi d'un véhicule retard pour la médication opiacée présente donc, également, un grand avantage dans les soins post-opératoires.

Vu, le Président de thèse :
C. Lian

Vu, le Doyen :
Léon Binet

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. Sarrailh.

BIBLIOGRAPHIE

1 — BENNHOLD et SCHUBERT. — *Ueber die Plasmaahnlichkeit des Periston-Klin Woch* nº 1 1944.

2 — BOUDREAUX (J.) et BOURDIN (J.S.) — *Action de la novocaïne prolongée et renforcée par un solvant particulier.* — Le médecin Français, 25 Juin 1945.

3 — BOVET — *Augmentation de la résistance au choc traumatique par injection préalable de P.V.P.* — Presse médicale du 20 Septembre 1947 nº 54, 614.

4 — CLAISSE et CHOAY — *Prolongation de l'effet de l'extrait post-hypophysaire dans le diabète insipide grace à l'association du Subtosan* — Soc. Méd. Hop. Paris 18/4/47. in Presse Médicale 3/5/47 nº 26, 298.

5 — CLAISSE et CHOAY — *Traitement du diabète insipide par un extrait post-hypophysiare a action prolongée* (hypophyse-Subtosan). — Bul. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris nºs 15, 16, 1947, 309.

6 — COSAR (Ch.) - *Augmentation de l'action thérapeutique de la pénicilline dans diverses infections expérimentales de la souris.* — Soc. de Biologie (séance du 28 Avril 1945).

7 — DEROT, TANRET et HERVY — *Néphrite chronique hydropigène Action de la P.V.P. sur les œdèmes.*— Soc. Méd. Hop. Paris, nºs 31-32 1946 p. 547.

8 — DUREL, Mlle RATNER et SIBOULET — *La pénicilline retardée par la polyvinylpyrrolidone.* — Ann. Derm. Syph. 1947 nº 2, 22.

9 — DUTTMANN (G.) - *Die peridurale segmentalie anesthésie* - S. Chir. 1941 12, 530.

10 — FOUQUET, SIGUIER et Mlle GAUTHERON — *Néphrose lipoïdique a frigore. Effets de la méthode de Veyre et du substosan.* — B. M. S. M. H. Paris 1947 nºs 15-16, 334.

11 — GATÉ (S). et PELLERAT (J.) - *Association pénicilline-Subtosan dans le traitement de la blennorragie masculine.* — Presse Médicale du 25/1/47.

11 bis — GATÉ (S.) et PELLERAT (J.) *Association pénicilline-Substosan dans le traitement de la syphilis récente.* — Presse Médicale du 25/1/47.

12 — GIUDICELLI (R.) *un nouveau véhicule retard pour les médicaments* - Gallenica nº 11 Nov. 1946, p. 352.

12 bis — GUIDICELLI (R.) et VIGNERON (M.) - *Composition etpropriétés de deux formes d'opium français* — Progrès Médical du 10/12/43 p. 5

13 — GIULLOT et FIEHER - *Influence de la solution de P. V. P. sur la vitesse de sédimentation sanguine.* — Paris Médical 28/6/47.

14 — HARVIER DI MATTEO, DEUIL, CHOAY — *Essais cliniques comparés de l'insuline ordinaire, de l'insuline-zinc-protamine et d'une insuline associée au Substosan.* — Paris Médical nº 6 8/2/47. p. 57.

15 — HECHT (G.) et WEESE (H.) — *Périston nouveau produit pour remplacer le liquide sanguin* — Munch. Med. Woch 1943. Bull. de la Soc. Chim. de France Janv. Fév. Mars 1945 fasc. 1, 2, 3, p. 29.

16 — JORNS (B.) *Die entwasserungbehandlung Hirwerletzter.* Ther. gegenro. Sept. 37 p. 394.

17 — LAMBLING et SOULLARD — *L'anesthésie retard du sphincter anal dans le traitement des fissures anales.* Arch. Méd. app. dig. 1947 nº 6,7.

18 — LEVRAT (M.) PELLERAT (J.), GARDE, FAVRE, GILLY et COTTE — *Essai d'une nouvelle insuline retard : l'insuline Subtosan-Journ.* Méd. Lyon 20/6/47.

19 — LEVRAT (M.), PELLERAT (J.), MOINDROT (R.), et Mlle MURAT.- *Une nouvelle insuline-retard l'insuline Subtosan (étude chez l'homme normal et chez le diabétique)* - Bull. Mem. Soc.Hop. Paris (Séance du 2 Mai 1945).

20 — LIAN (C.), SIGUIER (F.), PIETTE, POULAIN, SARRAZIN — *La thrombine retard comme traitement de l'hémophilie.* - Bull. Ac. Na. de Méd. nº 25-26-27 des 8-22-29 Juillet 1947 p. 506.

21 — LOUBATIERES (A.) - Montpellier médical nº 1-1943.

22 — MEIDINGER (F.) - *Etude des relations entre la durée d'action des anesthésiques locaaux et la viscosité du solvant (scurocaïne et Subtosan véhicule retard).* Extrait des Compte-rendus des Séances de la Soc. de Biol. nº 19-20 Octobre 1945 p. 907.

23 — Mlle MURAT — *Etude de certaines propriétés chimiques pharmacodynamiques et pharmacologiques de la polyvinylpyrrolidone* - Thèse de doctorat en pharmacie 1945.

24 — PAUPERT, RAVAULT, VIGNON et PONT — *Deux observations de néphrose lipoïdique améliorée par le Subtosan retard.* — Soc. Méd. Hop. Lyon séance du 29.6.47.

25 — PELLERAT (J.) *Thèse doctorat es sciences,* Lyon 1945.

26 — PELLERAT (J.), MARRAL (P.), et Mlle MURAT — *Les applications du Subtosan-retard.* - Journ. Méd. de Lyon 5/9/47 nº 664 p. 641.

27 — PERRAULT (M.), ROUSSEAU (P.) - *Subtosan hypertonique et neptal.* Progrés Médical nº 12 24/6/47 p. 323.

28 — QUEVAUVILLIER (A.) - *Le Subtosan hypertonique prolonge chez la souris la durée de l'anesthésie intra-veineuse à l'Evipan.* Presse Médicale nº 19 du 29/3/47, 219.

29 — QUEVAUVILLIER (A.) - *Le Subtosan ralentit chez le lapin l'élimination urinaire de la quinine injectée par voie veineuse.* — Ann. Pharm. française, tome 5, nº 2 Fév. 1947.

30 — RICARD (A.), FRANCILLON et PELLERAT - *Quelques remarques sur l'usage de la solution 143 en chirurgie.* - Soc. Chir. Lyon. 25/5/44.

31 — ROUSSET (J.) - *Emploi d'un véhicule retard pour la pénicillo-thérapie de la blennorragie.* — Soc. Franc. Derm. et Syph. (filiale lyonnaise) séance du 22 Nov. 1946.

32 — SCHUBERT et WEIGANDT - *Vorsicht bei der Benteilung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Peristoninfusionsem.* Dtsch Méd. Woch 21 - 22 Mai 1944 p. 307.

33 — SÉDAILLAN (P.), PELLERAT (J.), MOINECOURT (J.), MARAL (P.).—*Association de P.V.P. et de cortine de synthèse dans le traitement des diphtéries malignes* - Presse Médicale nº 6, 25 Janv. 1947 p. 58.

34 — STIERLEN (B.) *Sur une substance colloïdale synthétique (alcool polyvinylique) en tant qu'additif aux solutions hypertoniques* - S. expérim. Med. 1939 p. 106.

35 — TOURNOUX - *Thèse de doctorat en médecine* .Lyon 1944.

36 — ROUX (M), JACQUOT,(G) et HUGUENARD (P), *Anesthésie-retard au pentothal Subtosan.*—.Presse Médicale nº 67 du 15 Nov. 1947.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos 11

Introduction 13

I. - Etat naturel et propriétés fondamentales de la morphine 15

II. — La Polyvinylpyrrolidone 22

III. — Association Polyvinylpyrrolidone et médication opiacée 36

Observations 39

Conclusion 45

Bibliographie 49